REPLIK TILL BERNDT ECKERBERG:

Licenser beviljas inte när godkända läkemedel finns

Licenser beviljas normalt inte när det redan finns ett godkänt läkemedel, i detta fall Circadin. Läkemedelsverket ser eljest gärna att effekter av melatonin på barn och ungdom studeras och kan även hjälpa till med att få sådana studier till stånd.

I Läkartidningen 36/2008 ifrågasätter skolläkare Berndt Eckerberg varför det inte finns möjligheter att få licens på melatonin för behandling av barn och ungdomar med sömnstörningar. Insändaren innehåller i övrigt en del uppgifter som Läkemedelsverket också gärna vill kommentera.

Licenssystemet finns för att en läkare ska få tillgång till ett visst läkemedel när det finns ett tillräckligt starkt behov av läkemedlet i fråga, och där detta behov inte kan tillgodoses med ett läkemedel som är godkänt i Sverige (LVFS 2008:1). Grunderna till den regeln finns i 5§ Läkemedelslagen (1992:859), som säger att alla läkemedel som säljs i Sverige ska vara godkända.

Detta innebär att licenser normalt inte beviljas om det finns ett godkänt läkemedel som motsvarar det för vilket licens söks. Det är riktigt att förskrivning av melatonin tidigare har skett inom ramen för licenssystemet, men sedan juni 2008 finns ett registrerat melatoninpreparat (Circadin) tillgängligt på svenska marknaden. Därmed faller ett avgörande villkor för att bevilja licens bort.

I insändaren berörs frågan om varför Circadin endast är godkänt för åldersgruppen 55 år och äldre. Förklaringen är att det i det underlag som låg till grund för godkännandet bara fanns en signifikant effekt i åldersgruppen 55 år och äldre och i en dos på 2 mg.

Berndt Eckerberg pekar på den betydande klinisk erfarenhet som finns av behandling med melatonin till barn och ungdomar. Den typen av erfarenheter är tyvärr inte tillräcklig för ett godkännande.

För det ändamålet krävs i allmänhet någon form av klinisk studie av godtagbart slag. Behandlande läkare kan naturligtvis ändå, utifrån sin fria förskrivningsrätt, använda Circadin till barn och ungdomar. Det bör då ske enligt den kliniska praxis som professionen utarbetat.

Insändaren tar också upp att priset på Circadin är högt, och att läkemedlet inte är rabatterat. Dessa frågor ligger inte inom Läkemedelsverkets ansvarsområde.

Det är Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket, TLV (som före 1 september 2008 hette Läkemedelsförmånsnämnden, LFN), som har hand om de aspekterna. TLV har meddelat att de aldrig prövat frågan, eftersom företaget inte ansökt om att Circadin skulle ingå i subventionssystemet.

För läkemedel som inte ingår i subventionssystemet finns avtal mellan Socialdepartementet och Sveriges Kommuner och Landsting som reglerar hur kostnaderna för sådana läkemedel ska hanteras.

Läkemedelsverket har under flera år försökt stimulera professionen till att studera melatonin på barn och ungdom, och särskilt på den grupp som behandlas med centralstimulantia – detta har hittills inte varit framgångsrikt. Vi hjälper gärna till med vetenskaplig rådgivning och information om vilka regler som gäller och kan även erbjuda avgiftsbefrielse vid en eventuell ansökan.

INGRID WALLENBECK
enhetschef,
kliniska prövningar, licenser

LENNART FORSLUND
gruppchef,
medicinsk information;
båda vid Läkemedelsverket
Lennart.Forslund@mpa.se

Alla läkemedel som säljs i Sverige ska vara godkända. Foto: Michael Skoglund/Scanpix

MELATONINREPLIK:

Fortfarande ingen sömnhjälp åt skolungdomar

Läkemedelsverkets svar på min fråga varför det krävts licens för vanligt melatonin [1] är att det inte är godkänt, till skillnad från den långverkande formen Circadin. Enda rimliga förklaringen till det måste väl vara att ingen firma någonsin begärt ett godkännande. Är det verkligen möjligt? Då borde problemet vara lätt löst.

Värre är att det av svaret också framgår att verket inte förstått att Circadin inte är »ett godkänt läkemedel som motsvarar det för vilket licens söks«, det vill säga kortverkande melatonin. Circadin ska bara prövas på äldre människor när man har anledning att misstänka den underproduktion av melatonin som ibland inträffar i högre åldrar.

Hos barn och yngre vuxna med insomningssvårigheter som svarar på melatonin handlar det nästan alltid om försenad sömnfas. Ger man då Circadin, som är långverkande, riskerar man att effekten blir den motsatta på grund av »spillover«. Melatoninet verkar även efter uppvaknandet och ruckar då den inre klockan bakåt i stället för framåt [2].

I slutet av den skrivelse som Läkemedelsverket skickade ut i somras efterlyser man studier på melatonin givet till barn och ungdom, och särskilt på den grupp som behandlas med centralstimulantia – detta trots att jag i min debattartikel tipsat om hur väldokumenterat det redan är.

Räcker det inte med att American Academy of Sleep Medicine i en översikt 2007 konstaterade att det förelig-

ger »quite strong evidence« för att melatonin är effektivt vid försenad sömnfas [3]? En av experterna bakom uttalandet var Mary Carskadon, världens ledande forskare på barn och ungdomar med försenad sömnfas. Även vid ADHD rör det sig nästan alltid om försenad sömnfas [4], och melatonin fungerar även då [5].

Nej, Läkemedelsverket har tydligen fortfarande en helt annan uppfattning än de amerikanska experterna. I ett brev till alla förskrivare av melatonin påstod man i somras att »övertygande evidens för effekt hos barn saknas«. Därför ansåg man att behandlingen bör ske »inom ramen för klinisk läkemedelsprövning«. Det har inte vanliga skolläkare resurser till.

En läkares främsta uppgift är att hjälpa sina patienter. Om ett läkemedelsverk utan saklig motivering försöker hindra honom att skriva ut ett nödvändigt och helt ofarligt preparat måste han hjälpa sin patient att få preparatet på annat sätt. Om melatonin behövs för att rädda en elevs skolsituation, har jag därför tvingats tipsa föräldrar om att man kan skaffa det via nätet. Att inte göra det vore, som jag ser det, oetiskt.

Så här kan vi inte ha det. Läkemedelsverket bör snarast konsultera folk som kan tillräckligt om sömn. Fråga till exempel Svensk förening för sömnforskning och sömnmedicin vad den anser om behovet av annat melatonin än Circadin!

Berndt Eckerberg
skolläkare, Leksand
berndt@eckerberg.se

REFERENSER

1. Eckerberg B. Melatonin vid försenad sömnfas – varför licensbelagt? Läkartidningen. 2008;105:2429-30.
2. Lewy AJ, Emens J, Jackman A, Yuhas K. Circadian uses of melatonin in humans. Chronobiol Int. 2006; 23:403-12.
3. Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP Jr, Vitiello MV, et al. Circadian rhythm sleep disorders: part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. An American Academy of Sleep Medicine review. Sleep. 2007;30:1484-501.
4. Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, Gunning WB. Idiopathic chronic sleep onset insomnia in attention-deficit/hyperactivity disorder: a circadian rythm sleep disorder. Chronobiol Int. 2005;22: 559-70.
5. Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, Ridderinkhof KR, Gunning WB. Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007;46:233-41.

SLUTREPLIK:

Välkontrollerade studier saknas

■ Skolläkare Berndt Eckerberg återkommer med sin kritik av Läkemedelsverket för beslutet att inte bevilja licens för melatonin vid behandling av barn och ungdomar med sömnstörningar. I vårt förra inlägg berördes orsakerna till detta, och som vi påpekade då är grundregeln att alla läkemedel som används i Sverige ska vara godkända. Ett sådant godkännande bygger på systematiska studier av dosval, effekt, biverkningar och en risk/nytta-värdering.

Licens kan beviljas i vissa fall då ett läkemedel, som av någon anledning inte är godkänt i Sverige, anses nödvändigt. I vårt förra inlägg påpekade vi att det då krävs att ett liknande läkemedel inte finns att tillgå på den svenska marknaden. De regler som gäller återfinns i 5 § Läkemedelslagen (1992:859) och LVFS 2008:1.

Slutsatsen blir att licenser normalt inte beviljas om det finns ett godkänt läkemedel som motsvarar det för vilket licens söks, men om det finns särskilda skäl och om dessa lyfts fram tydligt och sakligt i motiveringen till en licensansökan, kan ansökan ändå beviljas.

Eckerberg berör frågan om huruvida olika beredningar kan ha olika egenskaper vad gäller effektivitet. Circadin har något långsammare frisläppning, vilket liknar kroppens egen frisättning av melatonin. Koncentrationstoppen för Circadin inträffar dock redan efter 45 minuter på fastande mage. Metabolism och utsöndring påverkas inte av beredningsformen.

Enligt Läkemedelsverkets åsikt finns det inga välkontrollerade studier som ger besked om huruvida en snabbt insättande koncentrationstopp och en något snabbare metabolism och utsöndring är att föredra jämfört med ett långsammare upptag i blodet utan snabb koncentrationstopp och med något fördröjd effekt. För läkemedel med samma aktiva substans, men i olika beredningar finns det dessutom ofta möjlighet att via val av dos och tid för intag av medicinen nå önskad effekt.

Läkemedelsverket ifrågasätter inte att melatoninbehandling till barn och ungdomar med sömnsvårigheter kan vara värdefullt. För detta talar utfallet i enskilda studier, översiktsartiklar och expertuttalanden. För att godkänna ett läkemedel krävs dock att kliniska prövningar har genomförts med tillräckligt standardiserade och kvalitetskontrollerade preparat, och med tillräcklig dokumentation över kvaliteten på genomförandet av studien. För att ett läkemedel ska kunna godkännas av LV måste också en ansökan om godkännande ha inkommit. Någon sådan ansökan för ett melatoninnehållande preparat, annat än Circadin, har inte inkommit.

En systematisk genomgång av publicerade studier med melatoninnehållande preparat vid behandling av sömnstörningar har utförts av US Department of Health and Human Services [1]. Efter en genomgång av 238 publicerade studier som uppfyllde pre-specificerade kvalitetskriterier blev slutsatserna följande:

»Main Conclusions:

- Evidence suggests that melatonin is not effective in treating most primary sleep disorders with short-term use, although there is some evidence to suggest that melatonin is effective in treating delayed sleep phase syndrome with short-term use
- Evidence suggests that melatonin is not effective in treating most secondary sleep disorders with short-term use
- No evidence suggests that melatonin is effective in alleviating the sleep disturbance aspect of jet lag and shift-work disorder
- Evidence suggests that melatonin is safe with short-term use.«

För den intresserade hänvisas till den systematiska genomgången. Den är fritt tillgänglig på Internet, ‹www.ahrq.gov›.

Ingrid Wallenbeck
enhetschef,
kliniska prövningar, licenser

Lennart Forslund
gruppchef,
medicinsk information;
båda Läkemedelsverket
Lennart.Forslund@mpa.se

REFERENS

1. Melatonin for treatment of sleep disorders. Prepared for: Agency for Healthcare Research and Quality, U.S. Department of Health and Human Services, 540 Gaither Road, Rockville, MD 20850. www.ahrq.gov Contract No. 290-02-0023, AHRQ Publication No. 05-E002-2, November 2004.